※2011年7月改訂（____部、第6版）
2009年7月改訂

日本標準商品分類番号	87 3334
承認番号	21800AMZ10242
薬価収載	2006年7月
販売開始	2006年7月

生物由来製品、処方せん医薬品注）

血液凝固阻止剤

ヘパフィルド®透析用250単位/mLシリンジ20mL

（ヘパリンナトリウム製剤）

貯法：室温保存
使用期限：シリンジに表示の使用期限内に使用すること。
使用時及び保管：取扱い上の注意の項参照
注）注意－医師等の処方せんにより使用すること

HEPAFILLED for Dialysis 250 Units/mL SYRINGE 20 mL

【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】

（1） 出血している患者
血小板減少性紫斑病、血管障害による出血傾向、血友病その他の血液凝固障害（汎発性血管内血液凝固症候群（DIC）を除く。）、月経期間中、手術時、消化管潰瘍、尿路出血、喀血、流早産・分娩直後等性器出血を伴う妊産褥婦、頭蓋内出血の疑いのある患者等［出血を助長することがあり、ときには致命的になるおそれがある。］

（2） 出血する可能性のある患者
内臓腫瘍、消化管の憩室炎、大腸炎、亜急性細菌性心内膜炎、重症高血圧症、重症糖尿病の患者等［血管や内臓の障害箇所に出血が起こるおそれがある。］

（3） 重篤な肝障害のある患者［凝固因子やアンチトロンビンⅢの産生が低下していることがあるので、本剤の作用が変動（増強又は減弱）するおそれがある。］

（4） 重篤な腎障害のある患者［排泄が障害され、本剤の作用が持続するおそれがある。］

（5） 中枢神経系の手術又は外傷後日の浅い患者［出血を助長することがあり、ときには致命的になることもある。］

（6） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（7） ヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）の既往歴のある患者［HITがより発現しやすいと考えられる。］（「**1．重要な基本的注意**（6）」、「**8．その他の注意**（3）」の項参照）

【組成・性状】

本剤はヘパリンナトリウムの注射液をシリンジに充てんしたキット製剤で下記成分を含有する。

			1シリンジ（20mL）中	備考
組成	有効成分	日局 ヘパリンナトリウム	5000単位	健康なブタの小腸粘膜に由来
	添加物	塩化ナトリウム（等張化剤）、クエン酸ナトリウム水和物（pH調整剤）、水酸化ナトリウム（pH調整剤）を含有する。		
性状			無色澄明の液である	
pH			6.0～7.1（規格値）	
浸透圧比			約1（生理食塩液に対する比）	

【効能・効果】

血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固の防止

《効能・効果に関連する使用上の注意》
血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的以外に使用しないこと。（「**1．重要な基本的注意**」の項参照）

【用法・用量】

本剤は、通常、下記の投与法によって投与されるが、それらは症例又は適応領域、目的によって決定される。
通常、本剤投与後、全血凝固時間（Lee - White法）又は全血活性化部分トロンボプラスチン時間（WBAPTT）が正常値の2～3倍になるように年齢、症状に応じて適宜用量をコントロールする。

○体外循環時（血液透析）における使用法
人工腎では各患者の適切な使用量を透析前に各々のヘパリン感受性試験の結果に基づいて算出するが、全身ヘパリン化法の場合、通常、透析開始に先だって、1000～3000単位を投与し、透析開始後は、1時間当たり、500～1500単位を持続的に、又は1時間ごとに500～1500単位を間歇的に追加する。
局所ヘパリン化法の場合は、1時間当たり1500～2500単位を持続注入し、体内灌流時にプロタミン硫酸塩で中和する。

※【使用上の注意】

1．重要な基本的事項

（1） 本剤は、血液透析の体外循環装置使用時の血液凝固防止の目的に使用する製剤であり、汎発性血管内血液凝固症候群の治療、血栓塞栓症の治療及び予防、血液透析以外の体外循環装置使用時の血液凝固の防止、血管カテーテル挿入時の血液凝固の防止並びに輸血及び血液検査の際の血液凝固の防止目的で投与しないこと。

（2） 血液凝固能検査等出血管理を十分に行いつつ使用すること。

（3） 脊椎・硬膜外麻酔あるいは腰椎穿刺等との併用により、穿刺部位に血腫が生じ、神経の圧迫による麻痺があらわれるおそれがある。併用する場合には神経障害の徴候及び症状について十分注意し、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。

（4） 急に投与を中止した場合、血栓を生じるおそれがあるので徐々に減量すること。

（5） 本剤の抗凝固作用を急速に中和する必要のある場合にはプロタミン硫酸塩を投与すること。（血液透析による血液体外循環終了時に中和する場合には反跳性の出血があらわれることがある。）

（6） 本剤投与後にヘパリン起因性血小板減少症（HIT：heparin-induced thrombocytopenia）があらわれることがある。HITはヘパリン－血小板第4因子複合体に対する自己抗体（HIT抗体）の出現による免疫学的機序を介した病態であり、血小板減少と重篤な血栓症（脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等）を伴うことが知られている。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、投与終了数週間後に、HITが遅延して発現したとの報告もある。（「**3．副作用**（1）**重大な副作用** 3）」の項参照）

2．相互作用

他の薬剤との相互作用は、可能なすべての組み合わせについて検討されているわけではない。抗血液凝固療法施行中に新たに他剤を併用したり、休薬する場合には、凝血能の変動に注意すること。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状･措置方法	機序・危険因子
抗凝血剤	本剤の作用が出血傾向を増強するおそれがある。	本剤の抗凝血作用と血液凝固因子の生合成阻害作用により相加的に出血傾向が増強される。
血栓溶解剤（ウロキナーゼ、t-PA製剤等）		本剤の抗凝血作用とフィブリン溶解作用により相加的に出血傾向が増強される。
血小板凝集抑制作用を有する薬剤（アスピリン、ジピリダモール、チクロピジン塩酸塩等）		本剤の抗凝血作用と血小板凝集抑制作用により相加的に出血傾向が増強される。
テトラサイクリン系抗生物質、強心配糖体（ジギタリス製剤）、ニトログリセリン製剤	本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序不明

3．副作用

本剤は、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

⑴　**重大な副作用**（頻度不明）

1）**ショック、アナフィラキシー様症状**：ショック、アナフィラキシー様症状が起こることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、意識低下、呼吸困難、チアノーゼ、蕁麻疹等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2）**出血**：脳出血、消化管出血、肺出血、硬膜外血腫、後腹膜血腫、腹腔内出血、術後出血、刺入部出血等重篤な出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には本剤を減量又は中止し、適切な処置を行うこと。なお、血液凝固能が著しく低下し、抗凝血作用を急速に中和する必要がある場合には、プロタミン硫酸塩を投与する。

3）**血小板減少、HIT等に伴う血小板減少・血栓症**：本剤投与後に著明な血小板減少があらわれることがある。ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の場合は、著明な血小板減少と脳梗塞、肺塞栓症、深部静脈血栓症等の血栓症やシャント閉塞、回路内閉塞等を伴う。本剤投与後は血小板数を測定し、血小板数の著明な減少や血栓症を疑わせる異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

⑵　**その他の副作用**

種類/頻度	頻　度　不　明
過敏症[注)]	瘙痒感、蕁麻疹、悪寒、発熱、鼻炎、気管支喘息、流涙等
皮膚	脱毛、白斑、出血性壊死等
肝臓	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等
長期投与	骨粗鬆症、低アルドステロン症
投与部位	局所の疼痛性血腫

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4．高齢者への投与

高齢者では出血の危険性が高まるおそれがあるので、慎重に投与すること。

5．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]

6．小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7．適用上の注意

⑴　調 製 時

本剤は、抗ヒスタミン剤と試験管内で混合すると反応し沈殿を生じることがあるので、混注は避けること。

⑵　投 与 前

①投与に際しては、感染に対する配慮をすること（患者の皮膚や器具消毒）。

②開封後直ちに使用し、残液は決して使用しないこと。

⑶　投与方法

シリンジポンプを用いて投与する場合は、下記の点に注意すること。

①シリンジポンプにセットする際、本剤が使用可能な設定であることを必ず確認するとともにシリンジポンプ等の取扱説明書に従って投与すること。

②シリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックに確実にセットすること。[正しくセットされていない場合にサイフォニング（自然落下による急速注入）や逆流が起こるおそれがある。]

③本シリンジは、**抗凝固薬注入ラインが血液ポンプの下流に設置された血液回路に用いること。**［血液回路の閉塞などにより極端な陰圧が発生した場合、ガスケットがプランジャーから外れたりシリンジポンプの送り機構（スライダー）のフックからプランジャーが外れ、本剤が急速注入されるおそれがある。］

8．その他の注意

⑴　外来透析患者では、穿刺部の止血を確認してから帰宅させること。

⑵　コレステロール結晶塞栓症（CCE）は、大動脈内に存在する粥状硬化巣が崩壊・流失し、微細なコレステロール結晶が全身臓器の塞栓を起こすことによって発症するとされており、その主な原因は血管内カテーテル操作であるとされているが、ヘパリン等の抗凝固療法が誘引となり発症することも報告されている。

⑶　HIT発現時に出現するHIT抗体は100日程度で消失～低下するとの報告がある。（「**原則禁忌**（7）」、「**1．重要な基本的注意**（6）」の項参照）

【薬効薬理】

ヘパリンナトリウムは血液凝固系を直接阻害するのではなく、血漿たん白の補助因子（アンチトロンビンⅢ）と結合することにより、抗凝固作用を発現させる。すなわち、ヘパリン・アンチトロンビンⅢ複合体は血液凝固因子Ⅱa（トロンビン）及びⅩa、Ⅶa、Ⅸa、Ⅺa、Ⅻaなどの活性を強力に阻害して、抗凝固作用を示す。また、血小板の粘着及び凝集を阻害する作用もある[1)]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ヘパリンナトリウム（Heparin Sodium）

性　状：白色～帯灰褐色の粉末又は粒で、においはない。
水にやや溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。
吸湿性である。

【取扱い上の注意】

⑴　安定性試験
最終包装製品を用いた加速試験（40℃、相対湿度75％、6ヵ月）の結果、本剤は通常の市場流通下において3年間安定であることが推測された[2)]。

⑵　包装は、開封口からゆっくり開けること。包装に破れ、はがれ等がある場合は使用しないこと。

⑶　シリンジが破損するおそれがあるため、強い衝撃を避けること。

⑷　低温下での取扱いに注意すること〔常温より低温下では、衝撃でシリンジが破損する可能性がある。〕。

⑸　薬液が漏れている場合や、薬液に混濁や浮遊物等の異常が認められるときは使用しないこと。

⑹　シリンジに破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

⑺　シリンジ先端のキャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

⑻　本剤のシリンジは従来のJMSシリンジ20mLとサイズが異なるので、シリンジポンプにセットする際は、シリンジメーカーの設定等に注意し、適用の可否を確認すること。

⑼　開封後の使用は一回限りとし、使用後の残液は容器とともに速やかに廃棄すること。

⑽　シリンジの再滅菌・再使用はしないこと。

【包装】

ヘパフィルド透析用250単位/mLシリンジ20mL　20mL×50シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

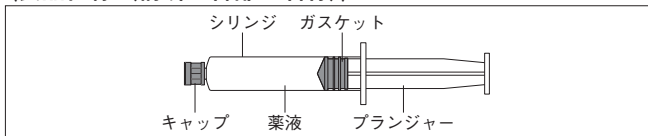
主要文献

1）第十五改正　日本薬局方解説書．廣川書店：2006．C-3975
2）浜田一江，他：安定性試験（大塚製薬工場）

文献請求先

株式会社ジェイ・エム・エス 第二営業部
〒140-0013　東京都品川区南大井1丁目13番5号　新南大井ビル
TEL：03-6404-0602
FAX：03-6404-0612

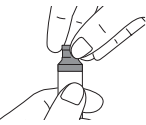
その他の説明（付属機器の取扱い等）

〈製品仕様（構成と各部の名称）〉

〈操作方法〉

(1) シリンジ先端のキャップを外す。

注意：

・キャップとシリンジ本体を保持し、キャップを時計回りに回転させ外すこと。［プランジャーを回転させると、ガスケットがプランジャーから外れるおそれがあるので、キャップを外す際にはプランジャーを持って操作しないこと。］

・キャップを外した後、シリンジ先端部に触れないこと。

(2) シリンジ内の空気を除去後、血液回路等に接続し、薬液を注入する。

注意：

・必要に応じてアルコール綿等で清拭消毒すること。

・シリンジを保持してプランジャーを時計回りに回転させ、ガスケットとプランジャーに緩みがないことを確認すること。［緩みがあると、使用中にガスケットとプランジャーが外れるおそれがある。］

JMS

販売元
株式会社ジェイ・エム・エス
広島市中区加古町12番17号

製造販売元
株式会社大塚製薬工場
徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

5776 S